

Белорусский государственный университет

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе

 А. Л. Толстик

« 02 » сентября 2015 г.

Регистрационный № УД - 2235 / баз

Регуляторные механизмы клетки

Учебная программа учреждения высшего образования
по учебной дисциплине для специальности:

1-31 01 01 Биология (по направлениям)

специализаций 1-31 01 01-01 25 Молекулярная биология

и 1-31 01 01-02 25 Молекулярная биология

2015 г.

Учебная программа составлена на основе ОСВО 1-31 01 01-2013, ОСВО 1-33 01 01-2013 и учебных планов УВО №G31-132/уч. 2013 г., №G31-133/уч. 2013 г., №Н33-010/уч. 2013 г., №G31з-159/уч. 2013 г., №G31з-157/уч., №Н33з-012/уч. 2013 г.

СОСТАВИТЕЛЬ:

Евгений Артурович Николайчик, доцент кафедры молекулярной биологии Белорусского государственного университета, кандидат биологических наук, доцент

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Леонид Николаевич Валентович, заведующий лабораторией «Центр аналитических и генно-инженерных исследований» ГНУ «Институт микробиологии НАН Беларуси», кандидат биологических наук;

Елена Аркадьевна Храмцова, доцент кафедры генетики Белорусского государственного университета, кандидат биологических наук, доцент;

РЕКОМЕНДОВАНА К УТВЕРЖДЕНИЮ:

Кафедрой молекулярной биологии Белорусского государственного университета (протокол № 12 от 19 февраля 2015 г.);

Научно-методическим советом Белорусского государственного университета (протокол № 9 от 1 апреля 2015 г.)

Ответственный за редакцию: Евгений Артурович Николайчик

Ответственный за выпуск: Евгений Артурович Николайчик

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Жизнедеятельность клеток как одноклеточных, так и многоклеточных организмов протекает в постоянно изменяющихся условиях. Адаптация к меняющимся условиям определяет присутствие в клетке соответствующих метаболических путей, значительная часть которых может потребоваться только в определенных условиях и в течение только некоторой части жизненного цикла клетки. Ограниченность доступных клетке ресурсов определяет необходимость их строгой экономии для сохранения конкурентоспособности организма, поэтому значительная часть метаболических путей экспрессируется в клетке только в случае необходимости. Контроль за экспрессией соответствующих генов осуществляют разнообразные регуляторные системы, пониманию принципов организации и механизмов действия которых и должно способствовать изучение курса "Регуляторные механизмы клетки".

Цель курса – сформировать у студентов целостную систему знаний о принципах контроля метаболических процессов в клетке.

В **задачи дисциплины** входит изучение общих принципов регуляции клеточных процессов на различных стадиях экспрессии геномной информации, молекулярных механизмов, определяющих перестройку метаболических процессов при стрессовых воздействиях, молекулярных механизмов межклеточных коммуникаций, а также механизмов контроля локализации белков внутри клетки и за ее пределами.

В результате изучения дисциплины обучаемый должен:

знать:

- общие принципы регуляции клеточных процессов;
- молекулярные механизмы взаимодействия регуляторных белков с нуклеиновыми кислотами;
- особенности регуляторных процессов в клетках про- и эукариот;
- принципы регуляции на стадии инициации и терминации транскрипции;
- механизмы контроля стабильности мРНК, в том числе принципы регуляции при помощи малых регуляторных РНК и механизм РНК-интерференции;
- механизмы контроля нативной структуры и деградации белков в клетках про- и эукариот, их транспорта в различные компартменты клетки и за ее пределы;
- принципы организации сенсорных систем и сигнальных каскадов;
- основные принципы контроля клеточного цикла;
- механизмы адаптации клетки к стрессовым условиям;

уметь:

предложить возможные пути повышения или понижения экспрессии определенных метаболических путей за счет воздействия на известные регуляторные процессы;

использовать знания о принципах регуляции метаболизма при создании организмов-продуцентов каких-либо соединений;

оценить возможные последствия изменения условий культивирования для основных метаболических процессов модельных организмов

владеть:

методами идентификации регуляторных и структурных элементов генов в геномной последовательности;

информацией о доступных методах модификации генома потенциального продуцента для увеличения выхода конечного продукта.

Изучение учебной дисциплины «Регуляторные механизмы клетки» должно обеспечить формирование у студента следующих компетенций:

АК-1. Уметь применять базовые научно-теоретические знания для решения теоретических и практических задач.

АК-3. Владеть исследовательскими навыками.

АК-4. Уметь работать самостоятельно.

АК-6. Владеть междисциплинарным подходом при решении проблем.

ПК-2. Осваивать новые модели, теории, методы исследования, участвовать в разработке новых методических подходов.

ПК-3. Осуществлять поиск и анализ данных по изучаемой проблеме в научной литературе, составлять аналитические обзоры.

ПК-4. Готовить научные статьи, сообщения, рефераты, доклады и материалы к презентациям.

ПК-7. Осуществлять поиск и анализ данных по изучаемой проблеме в научно-технических и других информационных источниках.

Чтение лекционного курса рассчитано на использование большого количества иллюстративного материала в виде мультимедийных презентаций.

Программа учебного курса рассчитана на 110 часов, в том числе 40 часов аудиторных: 26 – лекционных, 10 – лабораторных занятий, 4 – контролируемой самостоятельной работы.

Форма текущей аттестации по учебной дисциплине – экзамен.

СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА

Введение

Необходимость регуляции клеточного метаболизма. Значение контроля метаболизма клеток продуцентов в биотехнологических процессах. Уровни регуляции метаболизма. Дополнительные уровни регуляции метаболизма у эукариот. Общая характеристика регуляторных механизмов.

I Принципы транскрипционной регуляции

Понятие о единице транскрипции. Опероны у про- и эукариот. Инициация и терминация транскрипции как процессы, в наибольшей степени подверженные контролю.

Регуляторные белки (транскрипционные факторы): структура, связывание с ДНК, взаимодействие с РНК-полимеразой и между собой, механизм репрессии и активации транскрипции. Значение ди- и олигомеризации регуляторных белков. Основные белковые домены, узнающие специфические последовательности ДНК (спираль-поворот-спираль, спираль-петля-спираль, гомеодомен, "лейциновая застежка", "цинковые пальцы"). Модули последовательностей

ДНК, узнаваемые регуляторными белками (промоторы и энхансеры, операторы). Промоторы эукариот: размеры, положение, структура и механизм распознавания различными РНК-полимеразами. Промоторные элементы, контролирующие точку инициации и интенсивность транскрипции.

II Транскрипционный контроль

Стадии инициации транскрипции. Различия механизмов инициации у про- и эукариот.

Опероны бактерий. Понятие об индуцибельных и репрессибельных оперонах. Негативная и позитивная регуляция оперонов бактерий на примере лактозного, арабинозного и триптофанового оперона. Понятие о регулоне. Регуляторная роль бактериальной фосфотрансферазной системы. Механизмы катаболитной репрессии.

Контроль утилизации галактозы у дрожжей. Модульная организация регуляторных белков. Дрожжевые двухгибридные системы.

Контроль терминации транскрипции. Антитерминация. Белки N и Q фага λ . *nut*-сайты и Nus-белки. *bgl*-оперон.

III Посттранскрипционная регуляция

Контроль процессинга пре-мРНК (транс-сплайсинг, альтернативный сплайсинг, альтернативное полиаденилирование).

Регуляция стабильности мРНК. Факторы, влияющие на стабильность мРНК. РНКазы, участвующие в деградации мРНК (РНКаза E, РНКаза III, полинуклеотидфосфорилаза, РНКаза II). Мультибелковые комплексы деградации РНК. РНК-хеликазы в деградации РНК. Действие полиаденилирования на стабильность бактериальных и эукариотических мРНК.

Участие нетранслируемых молекул РНК в регуляции: контроль инициации репликации ДНК, процессинга РНК и ее трансляции. Антисмысловая РНК. МикроРНК как регулятор. РНК-интерференция. CRISPR/Cas система.

IV Посттрансляционная регуляция

Фолдинг и деградация белков как компоненты регуляторных систем. Формирование нативной трехмерной структуры белков. Молекулярные шапероны семейств Hsp60 и Hsp70 у про- и эукариот. Рабочий цикл шаперонных комплексов GroEL и DnaKJ-GrpE. Участие молекулярных шаперонов в регуляторных процессах.

Деградация белков: АТФ-зависимые протеазы прокариот и 26S-протеасома эукариот. Механизм распознавания аномальных белков. Система убиквитинирования белков эукариот. Роль контролируемого протеолиза в регуляции метаболизма у про- и эукариот.

V Межклеточные коммуникации

Автоиндукторы бактерий и их синтез. Роль АГСЛ-сигналов в экологии бактериальных популяций. Контроль биолуминесценции у *Vibrio fischeri*. Регуляция синтеза экзоферментов и антибиотиков у *Erwinia*.

Рецепторы стероидных гормонов животных.

VI Сенсорные системы

Общие принципы сенсорной регуляции. Передача информации через клеточную мембрану. Белковые каналы, транспортеры и рецепторы. Рецепторная функция воротных каналов. Роль киназ и G-белков в регуляции.

Двухкомпонентные сенсорные системы. Структура сенсоров и регуляторов и их функционирование. Архитектура регуляторных систем. Фосфотрансляционные системы. Работа двухкомпонентной системы EnvZ/OmpR при осморегуляции. Распространение двухкомпонентных сенсорных систем у различных представителей про- и эукариот.

Хемотаксис у бактерий

Устройство и принцип действия двигательного аппарата бактерий. Регуляция синтеза жгутикового аппарата. Белковый аппарат хемотаксиса. Рецепторы хемотаксиса. Цитоплазматические сигнальные белки и регуляторный механизм хемотаксиса. Метилазы хемотаксиса и сенсорная адаптация.

Сенсорные процессы и внутриклеточная регуляция у эукариот.

Сенсорные механизмы эукариот. Компоненты сигнальных путей (рецепторы, G-белки, адапторы, эффекторы, вторичные мессенджеры). Киназы как компоненты сигнальных путей. Типы протеинкиназ. Способы передачи сигнала через клеточную мембрану. Типы трансмембранных рецепторов и механизмы их активации. Тримерные и мономерные G-белки: структура и принцип действия. Способы передачи сигнала в ядро. Контроль специфичности сигнализации. Сигнальные пути cAMP-PKA, TGF β -Smad, JAK-STAT и Ras-MAPK.

Особенности сенсорных процессов у растений. Различия сенсорных процессов растений и животных. Молекулярные механизмы действия основных фитогормонов и света на метаболизм клеток растений (на уровне транскрипционного контроля). Особенности строения мембранных рецепторов растений. LRR-домен. Принцип детекции патогенов и активации защитных ответов растений. Молекулярный контроль пролиферации и дифференциации клеток меристемы.

VII Механизмы адаптации клетки к стрессовым условиям

Контроль стрессовых регулонов бактерий при помощи альтернативных σ -факторов РНК-полимеразы. Физиологические функции, находящиеся под контролем альтернативных сигма-факторов. Промоторы и регуляторные белки, участвующие во взаимодействии с альтернативными сигма-факторами.

Общий стресс: регулон RpoS.

Периплазматический стресс: регулон RpoE.

Температурный шок. Контроль регулона теплового шока у различных бактерий. Тепловой шок у дрожжей.

Холодовой шок.

Кислородный стресс и редокс контроль. Активные формы кислорода: их повреждающее действие и механизм инактивации. Причина кислородного стресса. Механизмы окислительных повреждений клетки. Защита от окислительного стресса. Регулоны SoxRS и OxyR. Адаптация к анаэробнозису.

Белок FNR как сенсор кислорода.

Утилизация азота. Детекция внутриклеточной концентрации азота, компоненты регуляторной системы. Структура и особенности функционирования белков RpoN и NtrC.

VIII Контроль клеточного цикла

Взаимосвязь инициации репликации и деления клетки. Контроль эукариотического клеточного цикла. Циклины и циклинзависимые киназы. Роль протеолиза в контроле клеточного цикла.

Деление бактериальной клетки и его регуляция. Особенности организации генов, участвующих в делении клеток и их функции. Регуляция клеточного цикла у *Escherichia coli* и *Caulobacter crescentus*. Споруляция у *Bacillus subtilis*: механизм принятия решения о начале споруляции и каскадная активация альтернативных сигма-факторов на разных стадиях споруляции.

IX Контроль локализации белков

Секреция белков. Сходство и различия секреторных аппаратов про- и эукариот. Сигналы секреции и внутриклеточной локализации: общие принципы. Секреция белков у прокариот: Sec-аппарат, системы секреции I-IV типов (организация, субстратспецифичность, регуляция).

Распределение белков по компартментам клетки эукариот. Котрансляционная транслокация белков в полость эндоплазматического ретикулума. SRP-частица и ее рецептор. Модификации белков в полости ЭР и их последующая сортировка. Транспорт белков в митохондрии и хлоропласты, контроль локализации белков внутри этих органелл. Транспорт белков через ядерные поры и его контроль.

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА КУРСА
(дневная форма получения образования)

Номер раздела, темы	Название раздела, темы	Количество аудиторных часов						Форма контроля знаний
		Лекции	Практические занятия	Семинарские занятия	Лабораторные занятия	Управляемая самостоятельная работа	Иное	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Принципы транскрипционной регуляции	2			1	–		
2	Транскрипционный контроль	2			2	–		
3	Посттранскрипционная регуляция	2			1	–		
4	Посттрансляционная регуляция	4			1	–		
5	Межклеточные коммуникации	2			-	2		Контрольная работа
6	Сенсорные системы	6			2	–		
7	Механизмы адаптации клетки к стрессовым условиям	4			-	2		Контрольная работа
8	Контроль клеточного цикла	2			2	–		
9	Контроль локализации белков	2			1			

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. *Николайчик Е.А.* Регуляция метаболизма клетки / Е.А. Николайчик. Мн.: Изд-во БГУ, 2006
2. *Льюин Б.* Гены / Б. Льюин. М.: БИНОМ, 2011. – 896 с.
3. *Альбертс Б.* Молекулярная биология клетки / Б. Альбертс, А. Джонсон, Дж. Льюис, М. Рэфф, К. Робертс, П. Уолтер. Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2013
4. *Патрушев Л. И.* Экспрессия генов / Л. И. Патрушев. М.: Наука, 2000
5. *Пташине М.* Переключение генов / М. Пташине. М.: Мир, 1988
6. *Крутецкая З. И.* Механизмы внутриклеточной сигнализации / З. И. Крутецкая, О. Е. Лебедев, Л. С. Курилова. СПб.: Изд-во С. Петерб. Ун-та, 2003

Дополнительная:

1. *Lewin B.* Genes VIII. / B. Lewin. Prentice Hall, 2004.
2. *Watson J. D.* Molecular Biology of the Gene, Fifth Edition / J. D. Watson, T. A. Baker, S. P. Bell, A. Gann, M. Levine, R. Losick. CSH Laboratory Press, 2004.
3. *Lodish H.* Molecular Cell Biology (5th Edition) / H. Lodish, A. Berk, P. Matsudaira, C. A. Kaiser, M. Krieger, M. P. Scott, L. Zipursky, J. Darnell. New York: W.H. Freeman & Company. 2004.
4. *Alberts B.* Molecular Biology of the Cell, Fourth Edition / B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter. New York: Garland Publishing, 2002.
5. *Альбертс Б.* Молекулярная биология клетки / Б. Альбертс, Д. Брей, Дж. Льюис, М. Рэфф, К. Робертс, Дж. Уотсон. М.: Мир, 1994. Т. 1–3.
6. Молекулярная биология. Структура и биосинтез нуклеиновых кислот / под ред. А.С. Спирина. М.: Высшая школа. 1990.
7. *Тарчевский И. А.* Сигнальные системы клеток растений / И. А. Тарчевский. М.: Наука, 2002.
7. *Льюин Б.* Гены / Б. Льюин. М.: Мир, 1987.

ПЕРЕЧЕНЬ ЗАДАНИЙ И КОНТРОЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ УПРАВЛЯЕМОЙ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

1. Контрольная работа по разделу «Межклеточные коммуникации».
2. Контрольная работа по разделу «Механизмы адаптации клетки к стрессовым условиям».

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СРЕДСТВ ДИАГНОСТИКИ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ

В качестве формы итогового контроля по дисциплине используется экзамен. Оценка учебных достижений студента на экзамене производится по десятибалльной шкале.

Для оценки компетенций студентов используется следующий диагностический инструментарий:

- устные опросы;
- письменные контрольные работы по отдельным темам курса;
- защита подготовленного студентом реферата.

Студент допускается к сдаче экзамена в случае отработки всех практических занятий, получения положительных оценок по контрольным мероприятиям управляемой самостоятельной работы.

ПЕРЕЧЕНЬ ЛАБОРАТОРНЫХ ЗАНЯТИЙ для дневной формы получения высшего образования

1. Принципы транскрипционной регуляции (2 часа)
2. Транскрипционная и посттранскрипционная регуляция (2 часа)
3. Посттрансляционная регуляция и контроль локализации белка (2 часа)
4. Сенсорные системы (2 часа)
5. Контроль клеточного цикла (2 часа)

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

Для организации самостоятельной работы студентов по учебной дисциплине рекомендуется использовать современные информационные технологии: разместить в сетевом доступе комплекс учебных и учебно-методических материалов (программа курса, учебно-методический комплекс, методические указания к лабораторным занятиям, задания в тестовой форме, темы рефератов, список рекомендуемой литературы и информационных ресурсов и др.).

Для общей оценки качества усвоения студентами учебного материала предлагается использование рейтинговой системы.

Для организации самостоятельной работы студентов по учебной дисциплине курсу следует использовать современные информационные технологии: размещенные в сетевом доступе комплекс учебных и учебно-методических материалов (программа, курс лекций, мультимедийные презентации, методические указания к лабораторным занятиям, список рекомендуемой литературы и информационных ресурсов, задания для самоконтроля и др.).

Эффективность самостоятельной работы студентов целесообразно проверять в ходе текущего и итогового контроля знаний. Для общей оценки качества усвое-

ния студентами учебного материала рекомендуется использование рейтинговой системы.

МЕТОДИКА ФОРМИРОВАНИЯ ИТОГОВОЙ ОЦЕНКИ

Итоговая оценка (минимум 4, максимум 10 баллов) определяется по формуле:

$$\text{Итоговая оценка} = A \times 0,3 + B \times 0,7,$$

где A – средний балл по практическим занятиям и УСР,
 B – экзаменационный балл

Итоговая оценка выставляется только в случае успешной сдачи экзамена (4 балла и выше).

ПРОТОКОЛ СОГЛАСОВАНИЯ УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЫ УВО

Название учебной дисциплины, с которой требуется согласование	Название кафедры	Предложения об изменениях в содержании учебной программы учреждения высшего образования по учебной дисциплине	Решение, принятое кафедрой, разработавшей учебную программу (с указанием даты и номера протокола) ¹
1. Микробиология	Микробиологии	Отсутствуют Зав. кафедрой В.А. Прокулевич	Утвердить согласование протокол № 12 от 19 февраля 2015 г.
2. Генетика	Генетики	Отсутствуют Зав. кафедрой Н.П. Максимова	Утвердить согласование протокол № 12 от 19 февраля 2015 г.
3. Биохимия	Биохимии	Отсутствуют Зав. кафедрой И.В. Семак	Утвердить согласование протокол № 12 от 19 февраля 2015 г.

ДОПОЛНЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ К УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЕ УВО
на ____/____ учебный год

№№ пп	Дополнения и изменения	Основание

Учебная программа пересмотрена и одобрена на заседании кафедры
_____ (протокол № ____ от _____ 201_ г.)
(название кафедры)

Заведующий кафедрой

_____ (ученая степень, ученое звание)

_____ (подпись)

_____ (И.О.Фамилия)

УТВЕРЖДАЮ
Декан факультета

_____ (ученая степень, ученое звание)

_____ (подпись)

_____ (И.О.Фамилия)